

UNIVERSITE DE GENEVE
Département de gynécologie
et d'obstétrique

FACULTE DE MEDECINE
Professeur William GEISENDORF
Docteur Henri VOEGELI

CRYOTHERAPIE DU COL UTERIN

THESE

présentée à la Faculté de médecine de l'Université de Genève
pour obtenir le grade de docteur en médecine

par

Etienne HOUMARD

de

CHAMPOZ (Berne)

Thèse No 3496

GENEVE
Editions Médecine et Hygiène
1976

UNIVERSITE DE GENEVE
Département de gynécologie
et d'obstétrique

FACULTE DE MEDECINE
Professeur William GEISENDORF
Docteur Henri VOEGELI

CRYOTHERAPIE DU COL UTERIN

THESE

présentée à la Faculté de médecine de l'Université de Genève
pour obtenir le grade de docteur en médecine

par

Etienne HOUMARD

de

CHAMPOZ (Berne)

Thèse No 3496

GENEVE
Editions Médecine et Hygiène
1976

La Faculté de médecine, sur le préavis du professeur William Geisendorf et du docteur Henri Voegeli, autorise l'impression de la présente thèse, sans prétendre par là émettre d'opinion sur les propositions qui y sont énoncées.

Genève, le 31 mars 1976

Le doyen :
William Geisendorf

Thèse No 3496



Je remercie vivement le professeur W. Geisendorf d'avoir accepté de patronner cette thèse.

Toute ma gratitude va également au docteur H. Voegeli, privat-docent, qui m'a constamment aidé et guidé dans la réalisation de ce travail.

A MA FEMME

A MES ENFANTS

A MON AMI SADEK

PREMIERE PARTIE : GENERALITES

CHAPITRE I : HISTORIQUE

L'histoire de la cryothérapie commence avec celle des grandes découvertes du 18ème et du 19ème siècle. En effet, c'est à cette époque que Boyle, Mariotte, et Gay-Lussac, jetèrent les bases théoriques des propriétés physiques des gaz. Leurs découvertes portaient de cette observation simple que la compression d'un gaz provoque son réchauffement et qu'inversement la détente de ce même gaz provoque son refroidissement. D'où l'idée de créer artificiellement de basses températures par détente d'un gaz comprimé à l'état liquide (effet Joule - Thompson).

Et ce fut ainsi que la science de la congélation vit le jour grâce à Olszensky, un Polonais, qui le premier réalisa la liquéfaction de l'air, en 1885.

Sa découverte était reprise, quelques années plus tard, par le docteur K. Von Linde qui créait alors une véritable industrie de liquéfaction de l'air.

L'utilisation médicale de cette nouvelle technologie n'allait pas tarder. En effet, la cryothérapie, connue depuis fort longtemps déjà puisque les Grecs l'utilisaient dans le traitement des hémorragies et des inflammations, allait connaître un nouvel essor dès 1930 environ grâce à l'audace et à l'imagination d'un chirurgien anglais, le docteur Temple Fay (5).

Ayant constaté l'impuissance de son art à soulager les patientes souffrant de cancers avancés, il tentait alors la première cryothérapie véritable par refroidissement local au niveau de la tumeur chez une patiente affectée d'un cancer du col utérin avec extension au petit bassin. Le traitement poursuivi pendant cinq semaines s'accompagna d'une diminution progressive des douleurs avec rétraction de la masse tumorale, au point que la patiente put retourner chez elle.

Encouragé par ce résultat, Temple Fay étendit les indications de la méthode au traitement de l'ostéomyélite, de l'abcès cérébral, des tumeurs cérébrales, etc.

Chaque fois, il était frappé par l'excellent effet analgésique obtenu, ainsi que par l'effet anti-inflammatoire et la réduction de volume de la tumeur.

Dès 1938, il franchissait un pas de plus en induisant une hypothermie généralisée en particulier chez des patientes souffrant de cancers avancés (6).

Toutes ces découvertes, technologiques et médicales, allaient prendre leur essor définitif dès la fin de la deuxième guerre mondiale et donner naissance à une nouvelle science, la cryobiologie.

CHAPITRE II : CRYOBIOLOGIE ET CRYOCHIRURGIE

Lovelock (14), Podge, Parkes, Smith, autant de noms liés indissolublement à la naissance de la cryobiologie. Ce sont eux en effet qui, dès la fin de la dernière guerre mondiale, réalisèrent les premiers un vieux rêve de la médecine, à savoir prolonger, ou mieux, suspendre la vie en congelant la cellule tout en lui conservant structure et fonction (30). L'impact de cette découverte fut énorme, puisqu'elle était à la base de cette nouvelle science, la biologie des basses températures, et de toutes ses applications récentes, cryobiologie et cryochirurgie comprises.

De nombreux travaux (18) se succédèrent pour tenter d'élucider le mécanisme physiologique de cette cryoconservation ou cryonécrose au niveau cellulaire.

Lovelock avait déjà montré que la congélation provoquait une hémolyse (37) par concentration des électrolytes dans la cellule, alors que la décongélation provoquait le même phénomène cette fois par dilution des électrolytes (18).

Mazur (21), quelques années plus tard, démontrait l'importance de la vitesse de congélation pour la survie cellulaire, celle-ci étant en effet optimale pour une vitesse de congélation donnée. Ainsi une cellule congelée plus rapidement qu'à la vitesse optimale meurt par formation de glace dans le corps cellulaire, dont la quantité va s'accroître par le phénomène de la recristallisation (20) lors de la période de décongélation. Par contre, une congélation plus lente que l'optimum provoque la mort cellulaire par formation de glace extra-cellulaire et déshydratation intra-cellulaire avec troubles électrolytiques (22).

Plus récemment Townsend et collaborateurs (38), étudiant ces phénomènes au microscope électronique, ont confirmé ces vues.

La cellule serait détruite à la fois par la formation de cristaux de glace dans la cellule durant la congélation et par recristallisation avec rupture de la membrane cellulaire. A cela s'ajouteraient des phénomènes de déshydratation cellulaire, de modification du Ph et de l'osmolarité et des troubles vasculaires avec thrombose au niveau des petits vaisseaux, dus à un épaississement de la paroi vasculaire et à sa hyalinisation, avec pour conséquence des altérations de l'endothélium.

L'application d'une deuxième congélation, faisant suite immédiatement à la décongélation, aurait en plus l'avantage de provoquer une altération plus importante de la membrane cellulaire, des mitochondries et du noyau.

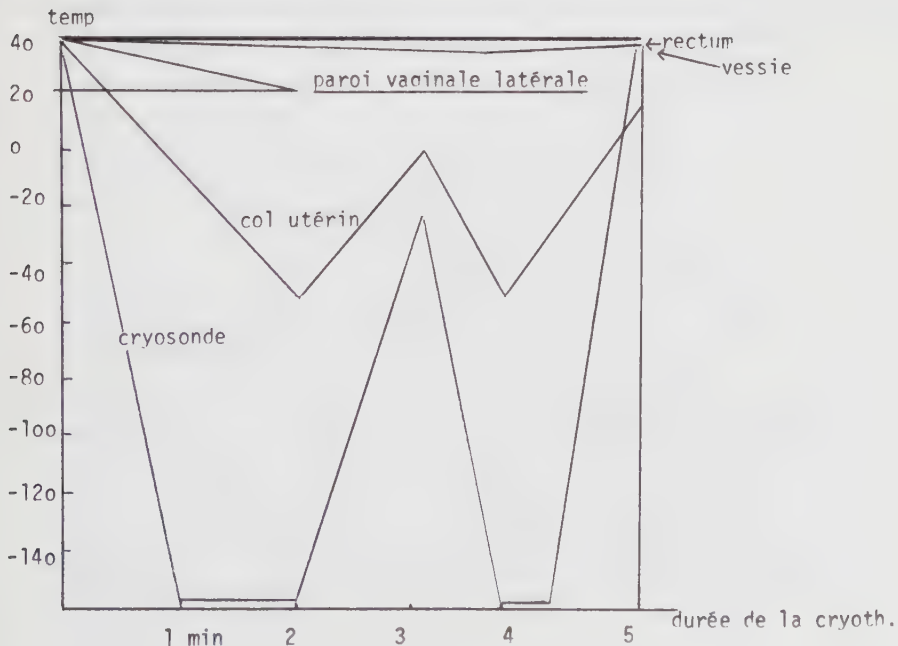
Voilà donc pour les conséquences cellulaires de la congélation. Voyons maintenant les conséquences au niveau tissulaire.

Ici l'on doit tenir compte du fait que la crysonde, en cryothérapie pratique, se trouve au contact direct de l'organe cible, entourée par conséquent d'un tissu constituant une source permanente de chaleur (21). Ainsi, seules les cellules directement en contact avec la crysonde seront congelées à une température voisine de celle-ci. Les autres cellules, plus distantes de la crysonde, seront portées à une température intermédiaire entre celle de la crysonde et celle du corps. L'utilisation de thermocouples a en effet permis de quantifier ce phénomène (40). Ainsi, pour le cerveau, la congélation à une température de moins 90 degrés Celsius provoque, à 2 mm de l'endroit d'application, un refroidissement limité à une température de moins 6 degrés. A 4 mm, on mesure plus 8 degrés et à 4,2 mm plus de 9,2 degrés. Une application prolongée de 10 minutes ne modifie pas sensiblement ces données, puisque les températures respectives mesurées après ce laps de temps sont de moins 5 degrés, plus 8 degrés, et plus 9 degrés.

Une étude semblable a été réalisée par Paloucek (28), Collins et Pappas, en cours de cryothérapie du col utérin avec utilisation de thermocouples placés au niveau de la vessie, des parois vaginales latérales, du col et du rectum. Le graphique de la figure 1 nous en donne les résultats, qui montrent en particulier que les viscères proches du col ne sont pratiquement pas touchés par cette congélation.

On sait d'autre part qu'il faut une température de moins 20 degrés au minimum pour avoir une altération cellulaire. Ainsi la probabilité d'obtenir une nécrose cellulaire et tissulaire suffisamment étendue va dépendre de plusieurs facteurs (9).

Fig.1 Evaluation des températures au niveau du col utérin et dans son voisinage au cours d'une cryothérapie.



1 - Vitesse de congélation et de décongélation comme nous l'avons déjà indiqué. La technique couramment utilisée en cryochirurgie, consistant en un refroidissement rapide suivi d'un réchauffement lent, permettra d'obtenir le résultat voulu.

2 - Température atteinte. La nécrose tissulaire sera d'autant plus importante en profondeur que la température obtenue au niveau de la crysonde sera basse. La température sera donc choisie en fonction de la profondeur souhaitée de la nécrose, en ayant soin d'obtenir un cryocône englobant entièrement la zone tissulaire à détruire.

3 - Nature du tissu. L'effet obtenu ne sera pas le même, comme nous l'avons déjà mentionné, selon que l'on congèle du tissu cérébral ou un tissu fibreux. En effet, le degré de vascularisation et de conductibilité thermique ne sont pas identiques. Or il est connu que ces facteurs sont inversement proportionnels à l'importance de la cryolésion.

CHAPITRE III : NATURE DE LA LÉSION CRYOGENÉTIQUE

Un examen colposcopique fait quelques minutes après une cryothérapie sur le col utérin montre la présence d'un état inflammatoire important avec oedème, hyperémie et, en surface, une membrane d'aspect lardacé faite d'un mélange de débris cellulaires, de fibrine et d'exsudat. Cette membrane sera éliminée les jours suivants, ce qui provoquera un écoulement séro-sanguin assez abondant et pratiquement constant en cryochirurgie du col utérin.

L'examen microscopique (8) d'une biopsie faite à ce moment permet de constater la présence d'une ligne de démarcation très nette entre le tissu normal et le tissu congelé, la zone de transition étant très étroite, environ 1 mm.

Les noyaux des cellules congelées vont devenir pycnotiques, alors que les parois des petits vaisseaux sanguins vont se hyaliniser et perdre leur endothélium. Le stroma se condense en même temps qu'il y a une diminution du nombre des cellules, ce qui va provoquer une diminution de la surface tissulaire. La régénération du stroma ne surviendra que plusieurs mois plus tard (38).

Quelques jours après l'intervention apparaîtra en surface, juste au-dessous de la couche de fibrine, une re-épithélialisation sous forme d'une métaplasie épidermoïde pouvant simuler une dysplasie. En effet, comme en présence de tout processus régénératif intense, inflammatoire, post-traumatique post-actinique ou autre, il y aura une prolifération cellulaire nette avec vacuolisation cytoplasmique et caryorhexis, processus qui pourront encore apparaître plusieurs mois plus tard. D'où l'importance d'avertir le cytopathologiste de l'intervention pratiquée. Cependant, l'absence d'anomalie nucléaire ainsi que le rapport nucléocytoplasmique normal permettront en général au cytologiste de faire le diagnostic différentiel.

...

Environ deux semaines plus tard la surface du col sera recouverte d'un épithélium en pleine régénération avec présence de cellules immatures. Le stroma montrera une infiltration leucocytaire et lymphocytaire, avec pénétration de nouveaux capillaires. Environ huit semaines après la cryothérapie, une biopsie faite à ce niveau montrera un tissu pratiquement normal.

En résumé, la lésion cryogénétique consiste en une nécrose tissulaire d'installation rapide, bien délimitée et ne saignant pratiquement pas. La guérison se fait rapidement et sans laisser de tissu cicatriciel.

CHAPITRE IV : INDICATION DE LA CRYOTHERAPIE

1 - Indications extra-gynécologiques

- Neurologie : domaine classique depuis les travaux de Cooper (3) sur le traitement de la maladie de Parkinson par la cryothalamectomie. Sur plus de mille interventions pratiquées entre 1962 et 1963, il a obtenu environ 90 % de succès avec abolition des mouvements involontaires. Citons également la cryohypophysectomie dans les cas de tumeur de la selle turcique(29) (37).

- Ophthalmologie et ORL : (14) traitement de diverses lésions de la cornée ainsi que des tumeurs de la rétine (rétinoblastome, tumeurs métastatiques du sein ou des bronches). Traitement également du syndrome de Ménière (10).

- Urologie (35) : en particulier dans le traitement des tumeurs de la prostate, adénome et carcinome, surtout chez les patients âgés et difficilement opérables, ou dans les cas de carcinome avancé où l'on souhaite obtenir une réduction du volume de la masse tumorale (7).

- Dermatologie (97) : dans le traitement de lésions bénignes de la peau, telles qu'acné, verrues, leucoplasies etc... ainsi que de lésions malignes. Traitement également des hémorroïdes.

- Cancérologie : W. Cahan (1) a traité de multiples cancers dont des cancers du sein, avec la cryothérapie, de 1961 à 1968, à titre palliatif, et a noté les résultats encourageants obtenus avec cette méthode.

...

2 - Indications gynécologiques

a) dans les affections vulvaires

- Cancer de la vulve

Le mauvais pronostic de cette maladie est bien connu puisque la survie à 5 ans est de 30 à 40 % des cas environ, avec les traitements conventionnels à savoir le traitement chirurgical et le bétatron.

L'utilisation de la cryothérapie à titre palliatif est relativement récente, et peu d'auteurs l'ont encore expérimentée.

Pour Renziehausen (32), les résultats sont encourageants en particulier dans les cancers inopérables, où il obtient un ralentissement, voire un arrêt de la croissance de la tumeur, localement, avec parfois même une re-épithélialisation de la lésion, avec dans certains cas une survie de 1 an et demi.

Il note en particulier l'effet analgésique important obtenu avec la cryothérapie ainsi que l'effet hémostatique, susceptible de donner à la patiente l'impression de la guérison.

Ces mêmes effets ont été soulignés par d'autres auteurs, tels Crisp, Ostergaard, Townsend, qui ont utilisé la cryothérapie également dans le traitement à titre palliatif ou comme complément préopératoire dans la thérapeutique des mélanomes.

En résumé, on admet actuellement que la cryothérapie représente une arme complémentaire aux moyens conventionnels utilisés jusqu'à présent, à visée palliative essentiellement, en particulier chez les patientes inopérables en raison de leur âge ou de leur mauvais état général contraindiquant une intervention plus radicale. Elle peut même se substituer à

une radiothérapie conventionnelle primaire, en association avec une lymphadénectomie bilatérale.

- Lésions précancéreuses

Un prurit tenace, accompagné de rhagades, des zones de leucoplasie et de kraurosis, font de ces lésions une maladie très pénible pour les patientes (33). Les thérapeutiques conventionnelles, à savoir la chirurgie, l'électrocoagulation, la radiothérapie, les infiltrations locales ainsi que les traitements hormonaux à base d'oestrogènes sont grevés d'un pourcentage appréciable de récidiues. La cryothérapie n'échappe pas à cette règle, elle présente cependant certains avantages par rapport aux autres méthodes. Elle est en effet particulièrement efficace contre le prurit, symptôme le plus gênant pour la malade. D'autre part, le tissu cicatriciel obtenu reste élastique quoiqu'avec une tendance au rétrécissement et à la kératinisation.

Ainsi Renziehausen cite le cas d'une patiente de 51 ans avec une maladie de Bowen de la vulve, allant jusqu'à l'anus, et qui présentait, une année et demie après la cryothérapie, une peau complètement re-épithélialisée, souple, par contre, l'introïtus montrait un rétrécissement net.

- Condylomes acuminés :

Le traitement traditionnel consiste, selon l'extension des condylomes, soit en une application locale d'une solution de podophylline à 20 % ou d'un spray de chloréthyle, soit en une excision chirurgicale ou une électrocoagulation. L'avantage de la cryochirurgie dans cette indication vient du fait que l'intervention est pratiquée sans narcose ni anesthésie locale, qu'il n'y a pas d'hémorragie, ce qui est particulièrement appréciable durant la grossesse, et que la cicatrice opératoire reste souple sans présenter de

dépigmentation (34).

b) dans les affections du col utérin

Nous allons distinguer trois indications, les lésions bénignes du col, les dysplasies, et les néoplasies.

- Lésions bénignes du col : ce sont avant tout les grosses ectopies surinfectées correspondant à une cervicite chronique, ainsi que les érosions cervicales.

Ces lésions constituent, on le sait, un terrain très favorable au développement des lésions dysplasiques, du cancer in situ puis des lésions néoplasiques, d'où l'importance de leur traitement pour la prophylaxie du cancer du col utérin.

L'électrocautérisation représentait jusqu'à ces dernières années le traitement de choix pour ce genre de lésion, avec la conisation chirurgicale en cas d'échec.

Ostergaard a publié en 1969 (36) une étude comparative des deux modes de traitement : 20 patientes traitées par électrocautérisation, 20 autres traitées par la cryothérapie, enfin 20 patientes traitées à la fois par l'électrocoagulation sur une moitié du col, et par la cryothérapie sur l'autre moitié. Une étude semblable était réalisée en 1972 par Jackson (19) sur 102 patientes souffrant d'une cervicite chronique. 50 ont été traitées par l'électrocoagulation, les 52 autres par la cryothérapie selon la même technique que celle qui fut utilisée par Ostergaard, à savoir congélation à moins 70 degrés durant 3 minutes jusqu'à apparition d'un liseré de glace de 2 mm autour de la crysonde.

Les deux études aboutissent aux mêmes conclusions, à savoir supériorité de la cryothérapie, le pourcentage de guérisons obtenu avec cette méthode après une séance étant de 90 %

environ, pour les deux auteurs, contre 33 % pour la cautérisation électrique dans l'étude d'Ostergaard, qui faisait l'électrocoagulation sans narcose, et 62 % chez Jackson qui cautérisait sous narcose. La cryothérapie présentait d'autre part l'avantage d'être beaucoup mieux supportée par la patiente car elle s'est avérée pratiquement indolore. Ces vues ont par la suite été confirmées par de nombreux autres auteurs : citons en particulier les travaux de Hirsch, Kaufmann, Acosta et Kayser (13). En conclusion, la cryothérapie tend aujourd'hui à remplacer avec profit les autres modes traditionnels de traitement des lésions bénignes du col, en particulier des importantes cervicites chroniques.

- Dysplasie et cancer in situ : L'introduction d'une nouvelle arme thérapeutique n'a de sens qu'à la condition qu'elle s'avère supérieure ou au moins égale aux autres moyens couramment utilisés jusqu'à présent. C'est ainsi que le débat à propos de l'utilisation de la cryothérapie dans le traitement de lésions dysplasiques, surtout avancées, et du cancer in situ du col utérin suscite encore de nombreuses polémiques. Pourquoi disent certains, remettre en question une méthode telle que la conisation chirurgicale, qui dans la plupart des cas est radicale, et qui en plus, offre l'avantage d'apporter le diagnostic histologique ? Comme on va le voir plus loin, la cryothérapie, grâce aux nombreux avantages qu'elle offre, est tout de même en passe de gagner sa place soit comme traitement primaire, soit comme traitement secondaire ou complémentaire dans ce genre de lésion.

Commençons d'abord par rappeler quelques notions histologiques de base (23).

Le point de départ des cancers du col se situe au niveau de la zone de jonction, la "Umwandlungszone" des auteurs allemands, entre l'épithélium cylindrique de l'endocol et l'épithélium épidermoïde de l'exocol.

Cette zone de jonction est caractérisée par la présence des cellules de réserve (24) qui sont des cellules cubiques à noyau rond d'aspect semblable à celles que l'on trouve normalement dans les bronches sous le revêtement cylindrique. Normalement, sous l'épithélium cylindrique du canal cervical, elles sont rares. Lorsqu'elles se mettent à proliférer sous l'impulsion d'une épine irritative, telle qu'infection ou autre traumatisme, elles se disposent d'abord en une puis plusieurs couches sous les cellules glandulaires, repoussant ainsi peu à peu cet épithélium pour atteindre la surface constituant une métaplasie épidermoïde. Dès ce moment, l'apparition d'un épithélium épidermoïde dysplasique devient possible, qui peut faire le lit à des lésions plus graves, cancer in situ puis cancer invasif. En effet, selon Moberger du Radiumhemmet de Stockholm, sur 80 cas de cancer in situ du col utérin contrôlés pendant des périodes allant de 9 mois à 9 ans, il s'est développé plus de 70 % de cancers invasifs. Cette évolution se fera en général lentement, le passage d'un cancer in situ à un cancer invasif prenant en moyenne 10 ans selon Fidler. D'où encore une fois l'extrême importance du diagnostic précoce de ces lésions, puisque la curabilité à ce stade est encore de 100 %.

d'autre part, on sait que cette fameuse zone de transition, point de départ de lésions plus graves et normalement située à l'entrée du canal cervical, peut se déplacer soit vers l'extérieur donc vers l'exocol, soit vers l'intérieur en direction du canal endocervical. D'où la nécessité de pratiquer non seulement un examen cytologique et biopsique de l'exocol, mais aussi de l'endocol. Enfin, (27) nous savons

également que la cytologie seule ne permet pas toujours d'exclure une lésion plus avancée et qu'il n'est pas rare de trouver sur une pièce de conisation un cancer in situ ou invasif, alors que le diagnostic antérieur était dysplasie ou cancer in situ.

Il ne fait donc pas de doute, comme l'ont souligné d'ailleurs tous les auteurs ayant publié des travaux sur le traitement cryothérapique des lésions cervicales, qu'une juste appréciation de l'état du col par la cytologie, la colposcopie et la biopsie dirigée constitue un préalable indispensable au traitement.

Ainsi, pour Townsend (38), la présence ou l'absence de cellules suspectes dans le dépistage de l'endocol représente un critère très important pour l'évaluation de la lésion, puisque l'on sait en effet que la probabilité d'avoir un cancer invasif est de 8 à 10 % lorsque la lésion est endocervicale.

C'est pourquoi l'attitude actuellement préconisée par la plupart des auteurs est de procéder d'emblée à une première sélection des cas de la manière suivante (25) (12) :

1 - Lorsque la lésion est complètement accessible à la vue et ne pénètre pas dans le canal cervical, que la biopsie pratiquée à l'endroit le plus suspect d'après la colposcopie montre une lésion dysplasique ou au maximum un cancer in situ, que le dépistage de l'endocol fait correctement ne montre pas de cellules suspectes, alors le traitement par la cryothérapie est possible puisque l'on aura pratiquement éliminé par ces précautions la possibilité d'avoir passé à côté d'un cancer invasif.

2 - Si la lésion au contraire s'étend dans le canal cervical ou que le dépistage de l'endocol a montré la présence de cellules suspectes, la cryothérapie doit alors être écartée

au profit de la cônisation chirurgicale qui permettra de préciser le diagnostic et le traitement ultérieur.

3 - En présence d'un carcinome in situ sans lésion de l'endocol chez une patiente ne désirant plus d'enfant, la préférence sera donnée au traitement chirurgical, conisation ou hystérectomie totale.

Un autre point important, encore sujet à controverse, doit être soulevé puisqu'il représente une autre limitation à l'usage de la cryothérapie dans les lésions précancéreuses. Il faut en effet obtenir une nécrose tissulaire assez importante en profondeur, de l'ordre de 5 à 6 mm environ, pour garantir un effet et ne pas laisser en place du tissu qui pourrait dégénérer par la suite.

L'intensité du froid appliqué, comme nous l'avons signalé antérieurement au chapitre cryobiologie et cryochirurgie, va donc être capital, l'importance de la cryonécrose étant en effet proportionnelle à l'intensité du froid. Le choix de l'azote liquide comme réfrigérant paraît donc logiquement indiqué, puisque c'est le plus froid des gaz réfrigérants, et qu'avec la température atteinte, à savoir moins 190 degrés, la cryonécrose atteindra facilement une profondeur de 10 mm environ.

Quant aux résultats obtenus, on les connaît grâce aux très nombreuses publications parues ces dernières années. Nous en citerons deux, l'une publiée par Ostergaard en 1971 (38), qui utilisait l'azote liquide, l'autre publiée par Kaufmann (12) en 1973 qui utilisait le Fréon 22 selon la "freeze-thaw-freeze technique" (voir chapitre technique). Dans les deux travaux, les auteurs procédaient avant toute cryothérapie à la sélection des cas comme indiqué plus haut (voir également la reproduction des protocoles utilisés, page 19) et 20).

CHAPITRE V: RESULTATS.

Dans l'étude d'Ostergaard, 205 patientes présentaient des lésions cervicales allant de la dysplasie simple au cancer in situ. 110 patientes, porteuses pour la plupart de dysplasies simples, furent guéries avec un traitement topique à base d'ovules vaginaux.

Sur les 95 patientes restantes, 60 % présentaient des lésions dysplasiques avancées, dont 19 cancers in situ. L'évolution était la suivante: 1 échec sur une dysplasie modérée, 5 sur une dysplasie marquée et 2 sur un cancer in situ. Sur ces 8 patientes, 5 subirent une cônisation ou une hystérectomie totale et l'examen histologique montrait la persistance de la même lésion dans un cas et une lésion moins grave dans 4 cas. Sur les 3 patientes restantes deux furent soumises avec succès à une nouvelle cryothérapie sans signe de récidence par la suite, la dernière par contre, ayant refusé tout traitement complémentaire, montrait une persistance de la lésion.

L'étude de Kaufmann concerne 190 patientes avec des lésions d'atypie de l'épithélium cervical, allant de la dysplasie simple au cancer in situ.

170 patientes ont été guéries après la cryothérapie.

Sur les 20 patientes restantes, une était améliorée par le traitement puisqu'elle passait d'une dysplasie sévère à une dysplasie légère, les 19 autres par contre montraient soit la persistance de la lésion soit une aggravation.

En particulier, une dysplasie marquée, contrôlée par la cytologie et la biopsie montrait à l'examen histologique de la pièce opératoire un carcinome invasif.

D'autre part, sur 11 carcinomes in situ traités par cryothérapie 7 furent guéris, 3 ne furent pas modifiés par le

...

traitement, et 1 régressa au stade de dysplasie modérée à marquée.

Enfin sur les 7 cancers in situ retrouvés après le traitement cryothérapique, puis opérés soit par cônisation soit par hystérectomie totale abdominale, 6 montraient une localisation endocervicale de la lésion.

Sur la base de ces résultats, les deux auteurs tirent chacun les mêmes conclusions, à savoir que la cryothérapie dans le traitement des lésions précancéreuses du col utérin représente une méthode efficace à condition de procéder au triage préalable des patientes selon la méthode déjà citée et de pratiquer soit la "freeze-thaw-freeze technique" soit l'utilisation de l'azote liquide.

Nous reproduisons ci-dessous le protocole choisi par les deux auteurs pour l'usage de la cryothérapie dans le traitement des précancéroses du col utérin.

Encore un mot sur la tolérance au traitement, qui pour les deux auteurs a toujours été excellente. La seule plainte fréquemment signalée par les patientes est la leucorrhée souvent abondante durant les jours qui suivent l'intervention. Durant la cryothérapie elle-même, ils n'observaient pratiquement pas de plainte si ce n'est, dans de rares cas, une réaction vasomotrice avec sensation de chaleur ("flushing sensation").

En conclusion, et de l'avis pratiquement unanime des cryothérapeutes, la cryothérapie représente actuellement une arme nouvelle et efficace dans le traitement de la lésion dysplasique du col utérin en raison surtout de sa grande maniabilité, de son excellente tolérance par les malades, de l'absence quasi constante d'effets secondaires, en particulier d'hémorragie, ainsi que de son efficacité.

...

Protocole OSTERGAARD.

- 1) colposcopie
- 2) biopsie dirigée
- 3) curetage endocervical

Lésion entièrement sur
l'exocol
ECC non suspect
Biopsie montrant au maximum
un Ca in situ

Lésions dans canal cerv.

ECC positif

Cryochirurgie
ou
hystérectomie sans conisation.

Conisation cervicale
pour exclusion de cancer
invasif.

Protocole KAUFMANN.

- 1) répétition du Pap.
- 2) colposcopie
- 3) test de Schiller
- 4) biopsie dirigée
- 5) ECC
- 6) traitement de l'infection si nécessaire

ECC négatif

ECC positif

Pap. ou biopsie
= dysplasiePap. ou biopsie
= in situ

conisation

cryothérapie
3+3 min.cryothérapie
3+3 min.

Follow-up

Conisation

2 mois
3 mois
6 mois8-12 sem.
plus tard

- Cancers invasifs du col utérin : Crisp (4), en 1971, publiait le résultat d'une étude portant sur 32 cas de cancers invasifs du col utérin, et sur 26 cas de cancers du col inopérables, au stade terminal.

La technique utilisée était celle du "freeze-thaw-freeze" avec l'azote liquide comme réfrigérant.

Sur 15 patientes du premier groupe, opérées, et qui avaient été soumises à la cryothérapie avant l'opération, 12 ne présentaient plus trace de la lésion à l'examen histologique de la pièce opératoire, 2 ne montraient plus de cancer sur le col mais il y avait une extension dans les paramètres, enfin chez la dernière le status n'avait pas été modifié.

Sur les 17 patientes restantes et non opérées en raison d'une maladie intercurrente, d'une grossesse ou d'un état local trop inflammatoire, 15 furent guéries par la cryothérapie, alors que deux patientes faisaient une récurrence locale et une extension dans les paramètres.

Dans le deuxième groupe de 26 cas de cancers avancés, Crisp obtint des résultats favorables par diminution des hémorragies et des douleurs, ce qui donnait ainsi à la patiente l'impression d'une amélioration.

En conclusion, l'auteur recommande l'utilisation de la cryochirurgie à titre palliatif pour les cancers invasifs ou comme traitement préopératoire dans le but d'obtenir une réduction de volume de la lésion.

Autres indications

Utilisant l'effet hémostatique du froid, Lash (15) a traité 36 patientes cancéreuses présentant d'importantes hémorragies survenues soit avant tout traitement, soit durant ou après irradiation, soit après intervention chirurgicale.

Il a noté de façon générale l'efficacité de la méthode puisque durant cette période de traitement par la cryocongéla-

tion, aucune intervention chirurgicale pour ligature vasculaire n'a été pratiquée.

CHAPITRE VI. APPAREILS ET TECHNIQUES.

Il existe actuellement sur le marché de nombreux appareils utilisant comme gaz réfrigérant le protoxyde d'azote, le gaz carbonique, le fréon ou l'azote liquide.

Le point d'ébullition de ces gaz et par conséquent les températures atteintes en cryothérapie sont indiqués dans le tableau de la fig. 2

Les appareillages actuellement commercialisés sont de petit volume et facilement transportables.

Pour la cryothérapie gynécologique, il existe différentes têtes adaptables à l'extrémité de la cryosonde, nous en reproduisons quelques formes à la fig. 3.

Il existe également des sondes courbées pour les interventions dans le canal cervical, ainsi que des sondes plus fines pour le cryocautérisation des condylomes acuminés.

Fig.2 Point d'ébullition et températures atteintes en cryothérapie

agent cryogène	T atteinte
azote liquide	- 196 °
protoxyde d'azote	- 88 °
gaz carbonique	- 78 °
fréon	- 81 °

Fig 3 Types de sondes utilisées en cryothérapie du col utérin



TECHNIQUE

Comme nous l'avons indiqué précédemment, le choix de l'appareillage ainsi que du gaz réfrigérant sera fait si possible en fonction de la lésion à traiter. Par exemple, pour des lésions bénignes au niveau du col utérin, où la cryonécrose souhaitée sera de 2 mm de profondeur environ, le choix se portera de préférence sur un gaz "moyennement" froid tel que le fréon par exemple (moins 81 degrés) le gaz carbonique ou le protoxyde d'azote.

Par contre en présence d'une lésion plus importante telle qu'une dysplasie marquée ou davantage, où l'on désire obtenir une nécrose tissulaire plus importante, jusqu'à 5 à 6 mm de profondeur au moins, on utilisera de préférence l'azote liquide qui provoque facilement une nécrose de 10 mm de profondeur, ou à défaut l'un des autres gaz moins froids, mais appliqués selon la "freeze-thaw-freeze technique" (voir plus loin).

Enfin, s'il s'agit d'une lésion cancéreuse, où la cryothérapie a des visées palliatives, hémostatiques ou analgésiques on utilisera l'azote liquide selon la "freeze-thaw-freeze technique".

En présence de condylomes acuminés, on aura le choix entre l'utilisation d'un spray d'azote liquide ou l'application directe à l'aide d'une sonde fonctionnant avec l'un des réfrigérants habituels.

Passons maintenant à la façon pratique de procéder, en supposant que la cryothérapie est faite pour une indication cervicale.

La patiente aura bien sûr subi auparavant un examen gynécologique complet. En présence d'une cervicite, le médecin aura procédé à la recherche du germe en cause, par examen direct des sécrétions ou par culture, et aura exclu une trichomonase,

une moniliase, ou toute autre infection. Le toucher vaginal aura permis d'écarter un processus infectieux au niveau du petit bassin.

En présence d'une dysplasie cervicale, il aura procédé aux investigations nécessaires comme indiqué plus haut. L'intervention pourra alors avoir lieu, sans qu'il soit nécessaire de pratiquer une quelconque analgésie.

On mettra en évidence le col utérin à l'aide de valves de préférence, afin d'obtenir un écartement optimal des parois vaginales antérieure et postérieure, destiné à éviter le contact de la crysonde avec celles-ci. En effet, des cas de fistule avec la vessie ou le rectum ont été décrits dans la littérature, accidents cependant rarissimes.

A ce propos citons une méthode proposée par Crisp (4) en vue de protéger la vessie, notamment lors de cryochirurgie pour des cancers cervicaux avec extention à la paroi vaginale antérieure, et qui consiste à remplir la vessie avec de l'eau chaude, ce qui réalise une barrière très efficace contre le froid.

Une fois le col mis en évidence, on procède à la désinfection de celui-ci avec une solution de Merfen-Orange par exemple, précédée si nécessaire d'une application d'acide acétique sur petit tampon monté pour évacuer la glaire qui pourrait diminuer le contact entre le col et la crysonde.

Une fois ces préliminaires réalisés, on procède à la cryothérapie proprement dite.

La méthode actuellement utilisée de manière courante consiste à appliquer la crysonde jusqu'à obtention d'un liseré de glace de 3 mm de largeur autour de l'instrument, ce qui correspond à une durée de contact de 3 minutes environ. Il s'agit donc d'une congélation rapide qui va entraîner les modifications cellulaires et tissulaires décrites précédemment

...

Une fois ce liséré obtenu, la congélation est arrêtée. Il s'ensuit un réchauffement lent qui à son tour, aura des répercussions sur la structure cellulaire. La crysonde pourra alors être retirée : le col prend l'aspect d'un cratère de glace, uniformément blanchâtre, ayant épousé la forme du cryocône.

Dans la "freeze-thaw-freeze technique" (12) on pratique une deuxième congélation durant environ cinq minutes, (4 à 10 minutes selon différents auteurs) après avoir retiré la crysonde et selon la même technique que précédemment.

La cryolésion sera alors plus profonde.

Un autre type de cryocongélation a été mis au point par la firme Linde. Il s'obtient avec un appareil qui produit un spray d'azote liquide pouvant être dirigé avec précision sur une lésion donnée, contrairement aux cryosondes classiques qui congèlent sur une grande surface.

La durée d'application est d'environ deux minutes.

L'intervention une fois terminée, la patiente est avertie des complications post-opératoires possibles, à savoir une leucorrhée souvent abondante et qui persistera environ deux semaines, avec possibilité de petites métrorragies.

Le médecin lui conseillera l'abstinence sexuelle durant cette période. Elle évitera également l'usage de douches vaginales et de garnitures internes en raison du risque accru d'infections ascendantes. La patiente sera convoquée pour un contrôle gynécologique 6 à 8 semaines plus tard et le médecin jugera alors de l'opportunité d'une deuxième intervention.

CHAPITRE VLL.COMPLICATIONS POST- OPERATOIRES=

1 - Leucorrhée : comme nous l'avons signalé, elle est pratiquement constante après la cryothérapie et peut être très abondante les premiers jours, elle diminue par la suite pour tarir en général après deux semaines.

Une fois le tissu nécrotique éliminé, quelques métrorragies peuvent se produire mais elles restent toujours peu abondantes. Il n'est pas signalé dans la littérature, à notre connaissance de cas d'hémorragies qui auraient nécessité une reprise, soit par tamponnement soit par la chirurgie. Pour éviter ces métrorragies , les auteurs préconisent l'abstinence sexuelle pendant 3 - 4 semaines. D'autre part des études biochimiques ont montré la teneur particulièrement élevée en potassium des pertes provoquées par la cryothérapie, raison pour laquelle plusieurs auteurs recommandent un régime riche en potassium (fruits, etc.) ou l'apport médicamenteux de cet élément.

2 - Douleurs : L'intervention elle-même est pratiquement indolore et bien supportée selon l'avis unanime des cryothérapeutes. Il peut se produire, dans les jours qui la suivent, des douleurs abdominales semblables aux douleurs prémenstruelles, mais en général elles sont bien supportées et ne nécessitent pas d'analésie.

3 - Infection : C'est une complication très rarement signalée dans la littérature. Sur une série de 300 patientes traitées Stephen Curry (36) a observé 2 cas de pyomètre et 4 cas de flambée annexielle sur annexite chronique. Nous n'avons pas retrouvé d'autres complications de ce type dans la littérature

...

4- Sténose du col: bien que la cryothérapie s'accompagne d'un rétrécissement de la surface du tissu congelé, comme nous l'avons déjà signalé, la sténose du col proprement dite n'est à notre connaissance mentionnée par aucun auteur.

DEUXIEME PARTIE : CASUISTIQUE PERSONNELLE

MATERIEL

Notre étude a porté sur 195 patientes qui étaient en traitement à la Polyclinique Universitaire de Gynécologie et d'Obstétrique de Genève* entre 1973 et 1975, ainsi que de quelques cas privés. Ces patientes ont été réparties en trois groupes selon le type de lésion qu'elles présentaient.

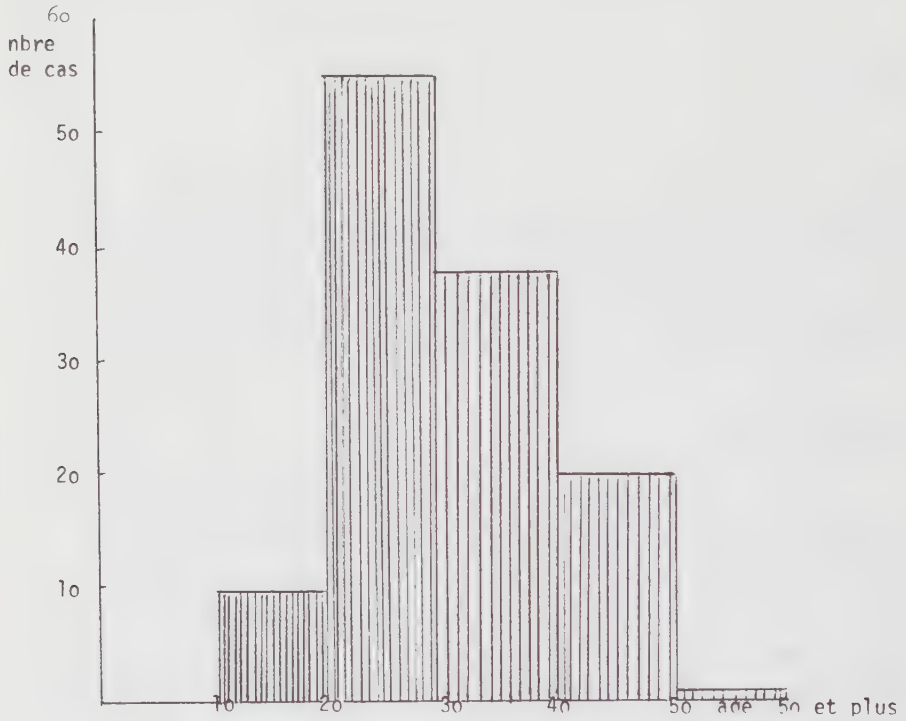
1er groupe :

Il comprend 138 patientes chez qui l'on a posé le diagnostic de cervicite. Il s'agissait d'importantes ectopies avec hydrorrhée simple ou plus souvent avec écoulement purulent. La recherche du germe en cause a toujours été faite soit par un examen direct soit par une culture des sécrétions cervicales : nous avons traité une éventuelle trichomonase, moniliase ou autre infection avec les médicaments appropriés avant de procéder à la cryothérapie.

Plusieurs de ces patientes avaient par ailleurs déjà subi auparavant une ou plusieurs séances d'électrocoagulation du col pour la même raison, mais sans succès. Le graphique de la figure 4 montre la répartition de ces patientes selon l'âge, ce qui met en évidence la particulière fréquence de la cervicite chez les femmes jeunes.

*Directeur: Prof. W.Geisendorf

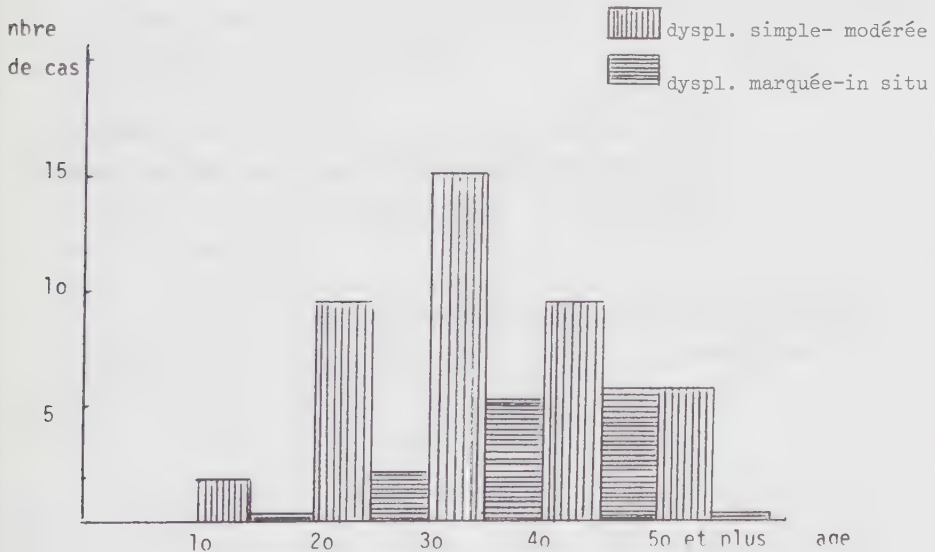
Fig. 4 répartition de nos cas de cervicite en fonction de l'âge des patientes.



2ème groupe :

Il comprend 43 patientes qui ont consulté pour un simple contrôle de routine et chez qui le frottis de dépistage cytologique du col a révélé une lésion dysplasique allant de la dysplasie simple ou légère à la dysplasie modérée. En cas de status inflammatoire, nous traitons toujours d'abord l'infection et nous répétons le frottis cytologique de dépistage avant de commencer la cryothérapie. Le tableau de la fig. 5 présentant la répartition des patientes selon l'âge montre la plus grande fréquence de ce genre de lésion dans le groupe d'âge de 30 à 40 ans.

Fig. 5 Répartition de nos cas de dysplasie en fonction de l'importance de la lésion et de l'âge des patientes.



3ème groupe :

Il comprend 14 patientes chez qui le frottis de dépistage du col a montré une lésion allant de la dysplasie marquée jusqu'au cancer in situ. Dans ces cas nous avons toujours pratiqué en plus du frottis de l'exocol un frottis de l'endocol associé à un examen colposcopique avec une éventuelle biopsie si elle était jugée nécessaire; comme on le voit sur le graphique de la fig. 5, l'âge de prédilection pour cette précancérose se trouve dans notre matériel entre 40 et 50 ans, ce qui rejoint les données statistiques de divers auteurs qui en situent la moyenne aux environs de 43 ans.

METHODES

Deux appareillages ont été utilisés pour ce travail, le "Dynagyne DCG 800" produit par Dynatech Cryomedical Company Burlington Mass. U.S.A., et le Minicrio R 89 ASMOT, Torino.

Le premier utilise le gaz carbonique, le second le protoxyde d'azote, réalisant de ce fait des températures assez voisines. Les cryosondes employées étaient du type présenté à la figure 6.

Fig. 6 Les deux types de cryosondes employées dans notre série de traitement.



Ces deux appareils se sont révélés être d'un maniement simple et n'ont pas posé de problème technique particulier. Le contenu des bonbonnes de gaz dont nous disposions nous permettait de pratiquer environ 20 séances de cryothérapie.

TECHNIQUE.

Notre technique est conforme à celle que nous avons décrite auparavant. L'intervention se fait sans aucune sorte d'analgésie. Après désinfection soigneuse du col et après avoir essuyé celui-ci avec un tampon d'acide acétique, nous appliquons en général une cryosonde constituée d'une tête plate surmontée d'un ergot de 8 mm de hauteur (voir fig.6).

La durée de la congélation est de trois minutes environ, jusqu'à obtention d'un liseré de glace de 3 mm de largeur autour de la sonde. La congélation est alors arrêtée, et la cryosonde est retirée sans problème environ deux minutes plus tard, une fois dégelée.

La patiente est ensuite mise au courant de la possibilité de complications immédiates et tardives, comme nous l'avons déjà indiqué précédemment, ainsi que des précautions à prendre. Signalons également que l'intervention (2) est faite de préférence après les règles afin d'éviter que le processus de cicatrisation ne soit gêné par l'hémorragie menstruelle. D'autre part les patientes ayant présenté des antécédents récents d'annexite sont écartées jusqu'à normalisation clinique et biologique.

RESULTATS

Le groupe: cervicite

Dans ce premier groupe de 138 patientes, nous avons considéré le traitement comme terminé lorsque nous avons obtenu une réépithélialisation satisfaisante de l'exocol.

La patiente était ensuite revue soit à notre consultation soit chez son médecin de ville de telle sorte que nous avons pu juger du résultat à plus ou moins long terme, sur une durée de 6 mois à 2 ans.

Le graphique de la fig. 7 nous montre d'abord le nombre de patientes considérées comme guéries, ainsi que le nombre de séances de cryothérapie qu'il a fallu pour obtenir ces guérisons.



On constate que 124 patientes sur 138 ont été guéries, c'est-à-dire 89 %, et qu'il a fallu en moyenne deux séances de cryothérapie pour obtenir ce résultat.

Par contre 12 patientes présentaient une récurrence, après avoir subi, pour la majorité d'entre elles,

deux séances de cryothérapie.

En résumé nous pouvons dire que nos résultats rejoignent ceux de la plupart des auteurs, puisque le taux de succès généralement admis dans cette indication est de 90 % environ. Mais, en plus de l'excellent résultat obtenu dans la plupart des cas et qu'il faut souligner puisqu'il s'agissait le plus souvent de très grosses cervicites dont on ne voyait pratiquement plus trace à la fin du traitement, le col ayant été complètement re-épithélialisé et présentant à la colposcopie une muqueuse originelle, c'est l'excellente tolérance de ce traitement qui nous a paru le plus remarquable.

Parfois les patientes éprouvaient une sensation de pesanteur ou de tiraillement dans le bas ventre, mais jamais de douleur nécessitant l'arrêt de l'intervention. Une seule fois nous avons observé un malaise avec hypotension apparu dès la fin de la cryothérapie mais qui s'est résolu spontanément et rapidement.

La cryothérapie représente donc à notre avis le traitement de choix de ce genre de lésion et marque un progrès certain vis-à-vis des méthodes traditionnelles.

2ème groupe: (dysplasie simple a modérée)

Dans ce 2ème groupe de 43 patientes, le critère de guérison retenu était le résultat du frottis cytologique pratiqué 8 semaines après la cryothérapie.

En cas d'échec, défini comme la persistance de la même lésion ou son aggravation, on se contentait dans le premier cas de surveiller l'état du col par des frottis cytologiques répétés, dans le second cas on procédait à la cônisation chirurgicale.

Le tableau de la fig. 8 nous indique que parmi ces 43 patientes il y en avait 29 qui présentaient une dysplasie simple. 23 soit 79 % ont été guéries par le traitement alors que 6 montraient une persistance de la dysplasie. 14 patientes présentaient une dysplasie modérée, parmi lesquelles 11 ont normalisé leur frottis après le traitement, soit un taux de succès de 78 %. Une patiente présentait la même lésion après cryothérapie, une autre a évolué vers une dysplasie marquée et la dernière enfin a développé un carcinome in situ. Les deux dernières patientes ont subi une conisation qui a permis de confirmer le diagnostic.

En résumé, la cryothérapie, dans cette indication également, représente une thérapeutique de choix, à condition de prendre les précautions diagnostiques déjà citées et de suivre ultérieurement la patiente par des contrôles cytologiques.

3ème groupe: (dysplasie marquée à in situ)

Il comprend 14 patientes, dont 10 avec une dysplasie marquée et 4 avec un cancer in situ. (voir fig. 8).

Dans les 10 cas de dysplasie marquée nous n'avons retrouvé aucune anomalie chez 7 patientes au contrôle cytologique fait 2 mois après la cryothérapie.

2 avaient régressé en dysplasie simple alors qu'un avait progressé en cancer microinvasif.

Pour les quatre cancers in situ, deux ont été guéris par la cryothérapie, alors que le troisième se transformait en carcinome microinvasif et que le dernier devenait invasif.

En résumé, nous constatons que pour ce groupe le pourcentage de succès a été moins élevé que pour les deux précédents,

Fig. 8 Répartition et évolution des lésions dysplasiques traitées par cryothérapie dans notre série

Diagnostic avant traitement	Diagnostic après traitement							
	Nbre de cas	Négatif	Dysplasie simple	Dysplasie modérée	Dysplasie marquée	Cancer in situ	Cancer micro-invasif	Cancer invasif
Dysplasie simple	29	23	6					
Dysplasie modérée	14	11		1	1 a)	1 a)		
Dysplasie marquée	10	7	2				1 b)	
Cancer in situ	4	2					1 b)	1 b)
Total	57	43	8	1	1	1	2	1

a) conisation

b) hystérectomie totale

puisque 64 % seulement des patientes soumises à la cryothérapie ont normalisé leur frottis de dépistage.

Par contre, 3 patientes, soit 21 % ont montré lors de l'examen histologique de la pièce opératoire une lésion plus grave que celle qui avait été envisagée.

En conclusion, ces résultats nous amènent à formuler quelques réserves quant à l'utilisation de la cryothérapie telle que nous l'avons pratiquée jusqu'à présent dans ce genre d'indication.

Nous rejoignons par là l'opinion de la majorité des auteurs et sommes d'avis que la sélection des patientes telle qu'elle est pratiquée par Ostergaard par exemple est absolument indispensable et que le choix de la technique ainsi que du gaz réfrigérant est aussi très important, comme nous l'avons signalé antérieurement.

COMPLICATIONS PER ET POST-OPERATOIRES

Comme nous en avons déjà fait la remarque, la tolérance au traitement a toujours été excellente. Nous n'avons eu aucune complication per-opératoire sérieuse, en particulier aucune réaction générale, exception faite d'une hypotension passagère dans un seul cas, probablement d'origine neurovégétative et émotionnelle qui s'est spontanément résolue. Nous n'avons noté également aucune réaction locale, en particulier ni hémorragie ni atteinte des organes avoisinants.

Dans la période post-opératoire immédiate, nous n'avons pas non plus observé de complication. Toutes nos patientes ont pu quitter immédiatement la polyclinique, libres de tout symptôme.

Dans la période post-opératoire plus tardive, nous avons noté comme symptôme le plus fréquent une leucorrhée en général assez abondante, claire et liquide, qui tarissait environ deux semaines après la cryothérapie. Cette leucorrhée était parfois accompagnée de petites métrorragies, jamais abondantes.

Les règles n'étaient en général pas modifiées par cette intervention, elles n'étaient ni plus abondantes ni plus longues.

Nous n'avons pas eu de complications infectieuses, ni localement ni au niveau des annexes ou de l'endomètre. Nous n'avons pas non plus constaté des synéchies au niveau du col.

CONCLUSION

La cryothérapie représente une arme relativement nouvelle à la disposition du médecin, et en particulier du gynécologue. Sa grande maniabilité et son excellente tolérance par les malades en font une thérapeutique très agréable. Il ne fait pas de doute actuellement que sa principale indication en gynécologie réside dans les lésions bénignes, en particulier celles du col utérin.

Pour ce qui est des lésions précancéreuses, nous pensons que les résultats obtenus jusqu'à présent sont encourageants mais nous incitent cependant à la prudence et nous engagent à procéder à un triage des cas selon les principes évoqués au cours de ce travail.

Enfin, l'application de la cryothérapie dans les cancers avancés, et ceci à titre palliatif, semble avoir donné de bons résultats, et son introduction comme arme complémentaire dans notre arsenal thérapeutique devrait certainement être envisagée.

B I B L I O G R A P H I E

1. CAHAN W.G. Five Years of cryosurgical experience. CRYOSURGERY, Chapter XXII Charles C. Thomas Publisher 1968.
2. COLLINS R.J. - PAPPAS H.J. Cryosurgery for benign cervicitis with follow-up of six and half years. Amer. J. Obstet. Gynec. 6 : 744-749 - 1972
3. COOPER I.S. Cryothelamectomy - Surgical technique Cryosurgery. Chapter VII Charles C. Thomas Publisher 1968
4. CRISP W.E. Cryosurgical treatment of neoplasia of the uterine cervix. Obstet. and Gynec. 39 : 495-499 - 1972
5. FAY T. and HENNEY G.C. Correlation of body segmental temperature and its relation to the location of carcinomatous metastases : clinical observation and response to methods of refrigeration. Surg. Gynec. Obstet. 66 : 512 - 1938.
6. FAY T. Observation of prolonged human refrigeration. New-York J. Med. 40 : 1951 - 1938
7. FIOCCARDI R. Cryochirurgia cervico prostatica. Minerva Medica Vol. 64 - 1973
8. GONDOS B. SMITH I.R. and TOWNSEND D.E. : Cytologic changes in the cervical epithelium following cryosurgery. Acta Cytol 14 : 386-389 - 1970
9. HIRSCH H.A. Kryochirurgie - eine neue Behandlungsmethode auch in der Gynäkologie. Geburtshilfe und Frauenheilkunde 32 : 997-1007 - 1972
10. HOUSE W.F. Cryo-otic periotic shunt for Mesnière/s disease. Cryo-surgery chapter XIII Charles C. THOMAS Publisher 1968
11. JACKSON W.D. Comparative Trial of cryosurgery and diathermy cauterization in the treatment of cervical erosion. The Journal of Obstetrics and Gynecology of the British Commonwealth. 79 : 756-760 - 1972
12. KAUFMAN R.H., STRAMA T., NORTON P.K., CONNER J.S. Cryosurgical Treatment of cervical intraepithelial Neoplasia. Obstet. and Gynec. 42 : 881-886 - 1973

13. KAYSER W., WOLFF C.H., Die Kryochirurgie zur Behandlung gutartiger Portioerkrankungen. Zentralblatt für Gynäkologie 52 : 1798-1801 - 1972
14. KELMAN CH. D. Cryosurgery in ophtalmology. Cryosurgery chapter XI. Charles C. Thomas Publisher 1968.
15. LASH A.F. The immediate Control of Hemorrhage from Gynecologic Malignancies by Cryosurgery. International Journal of Gynec. and Obstet. 10 - 2 : 72 - 74 - 1972.
16. LEVITT J. and DEAR J. The role of Membrane Proteins in Freezing Injury and Resistance. The Frozen Cell, Ciba Foundation 6 : 149-174 J. & A. CHURCHILL - 1970
17. LOVELOCK J.E. and BISHOP M.W.H. Nature, Lond. 183-1394 - 1959
18. LOVELOCK J.E. Biochim. biophys. Acta II - 28 - 1953
19. LUYET B.J. Life and Death at low Temperature. Biodynamica - 1940
20. LUYET B.J. Physical changes occuring in frozen solution during rewar-
ming and melting. The frozen cell. Ciba Foundation. J. & A. CHURCHILL
27-64 : 1970
21. MAZUR P. Physical chemical factors underlying cell injury in cryo-
surgical freezing. Cryosurgery chapter III - 1968 Charles C. Thomas
Publisher
22. MAZUR P., LEIBO S.P. Response of mammalian Cells to freezing and thawing
Colloque INSERM 17-24 : 1973, Paris.
23. NOVAK E. and WOODRUFF D. Gynecology and Obstetric pathology. Sixth
Edition.
N.B. SAUNDERS Company Philadelphia and London
24. O. M. S. Cytologie de l'appareil génital féminin. No. 8
25. OSTERGAARD D.R. Cryosurgery in the Treatment of Abnormal Cervical
Lesions. An Invitational Symposium 7 : 165-166 - 1971
26. OSTERGAARD D.R., TOWNSEND D.E., HIROSE F.M. Comparison of electrocau-
terization and cryosurgery for the treatment of benign disease of the
uterine cervix. Obstet. Gynec. 33-58 - 1968

27. OSTERGAARD D.R., TOWNSEND D.E., MISHELL D.R., HIROSE F.M.,
Abnormal Papanicolaou smears : evaluation by colposcopy, biopsies
and endocervical curettage.
Amer. J. Obstet. Gynec. 108 : 429-434 - 1970
28. PALOUCZEK F., COLLINS R., Pappas H., Cryotherapy of the cervix.
Cryosurgery Chapter XV, Ch. C. Thomas Publisher, 1968.
29. PAGLIA D., Mechanisms of cryogenic injury in the pituitary.
Cryosurgery Chapter XV, Ch. C. Thomas Publisher, 1968.
30. POLGE C., PARKES A.S., SMITH A.U. Nature 164-166 - 1949
31. RAND R. Stereotaxic cryohypophysectomy. Cryosurgery Chapter IX,
Ch. C. Thomas Publisher, 1968.
32. RENZIEHAUSEN K. Zur kryotherapie des Vulvakarzinoms. Zentralblatt
für Gynäkologie 36 : 1121-1129 - 1974
33. RENZIEHAUSEN K. Erste Behandlungsergebnisse der Präkanzerisen an
der Vulva nach kryotherapie. Zentralblatt für Gynäkologie 36 :
1130-1134 - 1974
34. RENZIEHAUSEN K. Kryotherapie spitzer Kondylomen. Zentralblatt für
Gynäkologie 36 : 1135-1139 - 1974
35. SOANES A., GONDER M.J. Prostate cryosurgery. Cryosurgery Chapter XVIII,
Ch. C. Thomas Publisher, 1968
36. CURRY S.C., WEED J.C., Creasman W.T. Pyometra, a complication of cer-
vical surgery. Amer. J. Obstet. Gynec. 4 : 499-501- 1972
37. TOKIO N. Mechanisms of haemolysis of erythrocytes by freezing.
The frozen Cell. Ciba Foundation 1970. J. and A. CHURCHILL.
38. TOWNSEND O.E. Cryosurgery in the treatment of abnormal cervical lesions.
An Invitational Symposium 7 : 166-167 - 1971
39. TOWSEND D.E., OSTERGAARD D.R. Cryocauterization for preinvasive cervical
neoplasia. Journal of reproductive medicine 6 : 55-60 - 1971
40. WALDER H. Experimental cryosurgery. Cryosurgery Chapter VII,
Ch. C. Thomas Publisher, 1968
41. ZACARIAN S.A. Cryosurgery of malignant epitheliomas of the skin.
Cryosurgery Chapter XIX, Ch.C. Thomas Publisher, 1968

TABLE DES MATIERES

Première Partie :

Page

Historique	1
Cryobiologie et cryochirurgie	3
Nature de la lésion cryogénétique	7
Indications de la cryothérapie	9
Appareils et techniques	23
Complications post-opératoires	27

Deuxième Partie :

Matériel	29
Technique	33
Résultats	34
Complications post-opératoires	39
Conclusions	40
Bibliographie	41

